

UNIVERSITÉ DE GENÈVE
Clinique de médecine interne

FACULTÉ DE MÉDECINE
Professeur G. BICKEL

Contribution à l'étude de la cirrhose posthépatitique

THÈSE

présentée à la Faculté de Médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en médecine

par

Ludwik MANDELBAUM

de

Tel-Aviv, Israël

Thèse N° 2556

GENÈVE
Editions Médecine et Hygiène
1958



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Contribution à l'étude de la cirrhose posthépatitique

THÈSE

présentée à la Faculté de Médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en médecine

par

Ludwik MANDELBAUM

de

Tel-Aviv, Israël

Thèse N° 2556



GENÈVE
Editions Médecine et Hygiène
1958

La Faculté de médecine, sur le préavis de Monsieur le professeur G. Bickel, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 3 mars 1958.

Le doyen :
Eric MARTIN

Thèse N° 2556

27

Nous tenons à exprimer ici notre vive reconnaissance à Monsieur le Professeur Georges Bickel, pour le précieux enseignement qu'il nous a donné durant nos années d'études et pour l'honneur qu'il nous a fait en acceptant la présidence de cette thèse.

Nos vifs remerciements vont au Dr Jean-Jacques Dufour, chef de clinique adjoint, pour son aide et ses conseils dans l'élaboration de ce travail.

A MON PÈRE,

avec mes sentiments de profonde reconnaissance
pour les sacrifices qu'il a faits et qui m'ont
permis de terminer mes études.

TABLE DES MATIERES

I.	<u>INTRODUCTION</u>	page	7
II.	<u>PATHOLOGIE</u>	"	8
III.	<u>CLINIQUE</u>	"	13
IV.	<u>CAS PERSONNELS</u>	"	21
V.	<u>DISCUSSION</u>	"	25
VI.	<u>RESUME</u>	"	35
VII.	BIBLIOGRAPHIE	"	36

I. INTRODUCTION

Le problème des cirrhoses connaît actuellement un regain d'intérêt. Cela tient tout d'abord à cette constatation, faite maintenant dans plusieurs pays, que leur fréquence est en augmentation. Simultanément est apparue l'insuffisance de nos notions traditionnelles concernant leur étiologie. L'origine alcoolique, assurément, avait déjà depuis longtemps suscité des controverses, d'autant plus que le détail de son mécanisme d'action n'est toujours pas élucidé. Invoquer à son égard le rôle des carences alimentaires, c'était obéir aux tendances plus modernes de l'hépatologie et tenir compte notamment de toute la masse de travaux expérimentaux accomplis dans ce domaine. Mais, là aussi, des objections se sont élevées et l'écart entre les cirrhoses expérimentales et les cirrhoses humaines n'a pas tardé à être souligné. Et de plus en plus, même pour les cirrhoses tropicales, à côté de la malnutrition, on fait jouer un rôle accru aux infections.

Cette étiologie infectieuse, même dans nos régions, semble pouvoir être retenue dans une proportion grandissante. Depuis notre meilleure connaissance de l'hépatite infectieuse, due en partie aux épidémies survenues pendant la guerre, le chapitre des cirrhoses post-hépatitiques n'a cessé de se développer. Il nous a paru intéressant, à l'occasion de deux cas personnels, de retracer les grandes lignes de ce problème.

II. PATHOLOGIE

Pathologie de l'hépatite virale

L'hépatite virale est presque toujours bénigne (selon T.B. MALLORY, 99,6 p. cent des malades se rétablissent), donc la plupart de nos connaissances dépendent de la laparoscopie et des biopsies. Les malades atteints d'hépatite fulminante meurent au bout de quelques jours, ils ne font pas de cirrhose et par conséquent leur pathologie n'entre pas dans le cadre de ce travail.

Aspect du foie à la laparoscopie

Le foie est volumineux, tuméfié, aux bords arrondis. Sa couleur varie du rouge-brun au rouge foncé (sauf en cas d'ictère très accusé, où elle est rouge-orangé). La surface est lisse, et la séreuse est parfois parsemée de taches rouges. Si l'on ponctionne ce foie, on remarque sa consistance molle.

Image microscopique de l'hépatite

On note des phénomènes inflammatoires qui se manifestent par une exsudation, ainsi qu'une infiltration cellulaire dans les espaces péri-portaux. L'infiltration se compose surtout de lymphocytes avec quelques plasmocytes (WELIN, KRARUP, POPPER). Au niveau des endothéliums capillaires, on est frappé par les signes d'activité que présentent les cellules de Kuppfer (POPPER). Les modifications des cellules hépatiques sont les suivantes: tuméfaction trouble, dégénérescence vacuolaire et nécrose. La nécrose est plus marquée au centre du lobule hépatique. Le cytoplasme devient éosinophile, les noyaux pycnotiques. Plusieurs cellules sont chargées de pigments biliaires en fines granulations ou en amas (POPPER, MOTTE, MALLORY).

La dégénérescence des cellules hépatiques et les phénomènes inflammatoires suivis de régénération sont la cause

d'une désorganisation de l'architecture lobulaire normale du foie.

Définition de la cirrhose

La cirrhose a donné lieu à plusieurs définitions assez voisines. La définition choisie ici (donnée par MOOM, et rapportée par POPPER et SCHAFFNER) est la suivante: inflammation chronique et diffuse, associée à de la fibrose, à des changements dégénératifs dans les cellules parenchymateuses et à une régénération des cellules épargnées.

Critères de la cirrhose

Pour désigner la cirrhose, on emploie les critères suivants (POPPER, BAGGENSTOSS):

- a) dégénérescence et mort des cellules hépatiques;
- b) augmentation du tissu conjonctif;
- c) régénération et hyperplasie.

Pathogénie de la cirrhose post-hépatitique

L'ancienne conception selon KRARUP et ROHOLM, adoptant l'opinion d'auteurs antérieurs (ROSSLE, etc.), le premier phénomène serait l'inflammation interstitielle avec infiltration à cellules rondes qui aboutirait à un tissu cicatriciel. Les altérations hépatocellulaires seraient entièrement sous la dépendance de l'atteinte interstitielle primitive.

La conception moderne. On croit actuellement que le phénomène initial est la dégénérescence hépatocellulaire qui entraîne un affaissement de la trame réticulaire. La prolifération conjonctive et la sclérose sont des phénomènes secondaires (SHERLOCK, KUNKEL, POPPER). On se demande si les dégénérescences et les nécroses persistantes sont dues au virus ou si elles sont en relation avec des altérations vasculaires, donc de nature ischémique (BAGGENSTOSS).

Facteurs qui conditionnent l'aspect de la cirrhose

Selon POPPER et SCHAFFNER, l'apparence du foie variera suivant la vitesse et le degré du collapsus du réseau de réticuline. Si le processus destructif est rapide et puissant, on sera en présence d'une cirrhose à larges nodules; s'il est lent et faible, le foie aura un aspect finement granulaire. Selon BAGGENSTOSS, la cirrhose à gros nodules est due à une régénération vigoureuse et se trouve surtout chez les jeunes. La diminution de la force régénératrice finira par donner des foies granulaires.

Aspect macroscopique de la cirrhose post-hépatitique

Au stade avancé de l'affection, le foie a considérablement diminué de volume. Sa surface est irrégulière et présente un aspect granulaire ou nodulaire. Les nodules mesurent de 1 à 20 mm. et même davantage. Les parties déprimées, finement granulaires, forment fréquemment de larges bandes. Le lobe gauche est généralement plus atrophié que le droit. Occasionnellement, on note la présence d'îlots sphériques, qui ressemblent aux adénomes, et qui sont constitués par des cellules hépatiques en régénération (MALLORY, POPPER). BAGGENSTOSS et STAUFFER proposent de diviser cette cirrhose en trois groupes, en se basant sur la taille des nodules:

- 1) Groupe lobaire: nodules de régénération énormes, atteignant parfois les dimensions d'un lobe hépatique;
- 2) Groupe nodulaire: nodules moins grands (5 à 20 mm) et dont la distribution est diffuse. Les zones d'atrophie sont moins étendues que dans le groupe précédent;
- 3) Groupe granulaire: les nodules sont petits (moins de 5 mm) et le foie a une apparence granulaire.

Aspect microscopique de la cirrhose post-hépatitique

L'architecture lobulaire normale est fortement perturbée. Les veines centro-lobulaires sont soit introuvables, soit excentriques et à proximité des espaces portes. Les cellules hépatiques sont fréquemment multinucléées et de taille particulièrement grande. Elles ont des noyaux géants hyperchromatiques. Il existe également des signes de dégénérescence tels que: pigmentation, vacuolisation et acidophilie du cytoplasme. Parfois, on trouve une nécrose de cellules hépatiques, qui est presque toujours au voisinage d'amas de polynucléaires ou de lymphocytes.

Le nombre des canalicules biliaires semble avoir augmenté; ceux-ci sont le siège d'une inflammation signalée par la présence de polynucléaires dans la lumière et dans l'entourage des canalicules. On ne sait pas encore s'il s'agit d'une prolifération de vrais canalicules biliaires. On pense que ce sont peut-être des colonnes de cellules hépatiques en régénération. On trouve des signes de dégénérescence dans les nodules de régénération. LUCKE l'attribue à l'ischémie et à l'accumulation des produits du métabolisme. L'examen des zones atrophiques montre leur richesse

en vaisseaux sanguins, en canalicules biliaires et en cellules rondes (BAGGENSTOSS, PERKINS, POPPER, KRARUP et ROHOLM, WELIN, ainsi que SHELDON et JAMES).

Éléments de diagnostic différentiel entre la cirrhose post-hépatitique et la cirrhose de Laënnec

Dans la cirrhose post-hépatitique, nous trouvons une distribution irrégulière et une grande variété de taille des différents nodules. Dans celle de Laënnec, la distribution des nodules est diffuse et leur taille est généralement uniforme (POPPER et SCHAFFNER).

Dans la cirrhose post-hépatitique, on peut trouver des plages d'architecture normale conservée (espaces portes et veines centrales disposées normalement); ceci ne se voit guère dans l'autre cirrhose (POPPER et SCHAFFNER).

Dans la cirrhose de Laënnec, le poids moyen du foie trouvé à l'autopsie est presque le double de celui que l'on trouve dans la cirrhose post-hépatitique (BAGGENSTOSS et STAUFFER).

L'inflammation veineuse (indiquée par des collections de cellules mononucléaires dans les parois des veines portes et hépatiques) est plus fréquente dans la cirrhose post-hépatitique que dans celle de Laënnec (BAGGENSTOSS et STAUFFER).

On note une assez forte infiltration graisseuse dans la cirrhose porte, elle est presque inexistante dans la cirrhose post-hépatitique (BAGGENSTOSS et STAUFFER).

Biopsies du foie

En 1895, les premières biopsies du foie avaient déjà été effectuées. En 1939, IVERSEN et ROHOLM ont redonné un nouvel intérêt à la biopsie du foie en introduisant une nouvelle méthode qui donna de bons résultats. Malgré les perfectionnements de plus en plus importants des méthodes de biopsie, cette petite opération n'est pas dépourvue de dangers. IVERSEN note 0,5 % de mortalité, SHERLOCK, 0,67 %.

Biopsies des cas d'hépatite et évolution en cirrhose

A la biopsie, les cas d'hépatite montrent une augmentation notable du tissu conjonctif. Les espaces périportaux sont élargis, ils laissent voir une infiltration de cellules rondes, en majorité formées de lymphocytes et de quelques plasmocytes. On peut également distinguer des fibroblastes.

Dans certains cas, on note la présence de prolifération focale du tissu fibreux dans le parenchyme. Dans ce dernier cas, l'architecture normale du foie est perturbée.

Les modifications des cellules hépatiques se manifestent par de la tuméfaction trouble, des dégénérescences vacuolaires et parfois des nécroses centrolobulaires (WELIN).

Par des séries de biopsies on arrive à suivre la transition graduelle de l'hépatite en cirrhose. Le foie montre au début l'infiltration inflammatoire diffuse décrite plus haut. On trouve également de l'oedème, et dans certains cas, des hémorragies discrètes.

Le caractère dominant dans l'histologie du foie devient l'infiltration graduelle des cellules rondes, ainsi que l'apparition de fibroblastes, fibrocytes et fibrilles collagènes. On note aussi l'apparition des soi-disant néocanalicules biliaires. Les lésions dégénératives sont moins évidentes et l'on peut déjà distinguer un début de régénération.

Plus tard, l'augmentation du tissu conjonctif devient nettement visible, son extension part des espaces périportaux et il se forme un fin réseau de tissu conjonctif dans le parenchyme.

En cas de rechute, nous voyons souvent des lésions chroniques côtoyer des lésions aiguës (IVERSEN et ROHOLM, KRARUP et ROHOLM).

Biopsies des cirrhoses

Les biopsies faites chez des malades dont l'affection est assez avancée montrent une cirrhose manifeste, comprenant de larges bandes de tissu conjonctif traversant le foie. L'absence de stéatose dans le matériel biopsié est un argument contre l'origine alcoolique de la cirrhose (SOHIER et coll., WELIN).

Possibilité de régression des lésions cirrhotiques

PATEK a trouvé que trois ou quatre semaines après l'apparition de l'hépatite, les biopsies montrent une régression assez marquée des lésions hépato-cellulaires. Par contre, l'infiltration périportale semble persister plus longtemps.

WELIN a montré des cas de cirrhose indiscutable, vérifiés à la biopsie, qui ont régressé complètement par la suite.

On peut conclure que la capacité de restauration du foie est très grande. Il sera impossible en se basant sur une

biopsie unique d'établir le pronostic d'une hépatite particulière. Il faudrait disposer, pour en décider, d'au moins deux biopsies pratiquées avec un intervalle suffisamment long (WELIN).

*
* *

III. CLINIQUE

La cirrhose post-hépatitique peut se manifester par des symptômes cliniques dont la sévérité et la durée sont variables. Elle peut aussi rester latente et n'être découverte qu'à la salle d'autopsie.

Le délai d'apparition des symptômes varie de quelques semaines à quelques années (SOHIER et coll.). Mais une fois que les symptômes apparaissent, la maladie prend généralement une allure progressive et l'on peut craindre une évolution terminale rapide (POPPER).

Incidence

On trouve 60 % des cirrloses post-hépatitiques chez les sujets féminins (POPPER). DELORE et CHAPUY ont même trouvé 68 cas féminins dans une série de 80 cas. Ceci est en nette opposition avec la cirrhose de Laënnec qui est deux fois plus fréquente chez les hommes.

Il semble que cette affection frappe avec prédilection les sujets jeunes. Cependant cette affection peut se voir à tout âge. ARMAS-CRUS présente le cas d'un homme de 80 ans atteint de cirrhose post-hépatitique, tandis que BELLIN et BAILLIT l'ont trouvée chez un nouveau-né; cet enfant était né d'une mère atteinte d'hépatite; il y avait de l'ascite et un ictère à sa naissance; la cirrhose a été démontrée par une ponction-biopsie pratiquée à

l'âge de 2 mois. Les auteurs sont d'avis qu'on est ici en présence d'une transmission transplacentaire du virus.

Symptômes

Douleurs abdominales.— Elles sont ressenties par 4 malades sur 5 dans la région épigastrique ou dans l'hypochondre droit; ces douleurs n'ont généralement aucune relation avec l'absorption d'aliments. Elles sont périodiques et parfois associées à des poussées de fièvre ou d'ictère (RATNOFF et PATEK; SOHIER et coll.; ARMAS CRUZ et YAZIGI).

Divers malaises digestifs.— L'anorexie apparaît tôt, mais tend à être passagère. Les nausées avec ou sans vomissements sont assez fréquentes. Les éructations et le pyrosis ne sont pas rares. Il y a d'occasionnels épisodes de diarrhée ou de constipation (RATNOFF).

Fatigabilité.— Ce sont KUNKEL et LABBY qui l'ont remarquée comme étant un des sujets de plaintes les plus précoces (SHELDON et JAMES).

Perte de poids.— Elle peut commencer assez tôt et atteindre souvent 10 kg pour s'aggraver encore à la période terminale (RATNOFF et PATEK).

Hématémèse.— Ce symptôme également apparaît assez tôt dans l'évolution; néanmoins, le vomissement de sang est rarement le symptôme initial de la maladie. PATEK et RATNOFF relatent 22 cas sur 45 qui présentaient des varices oesophagiennes à l'autopsie.

Phénomènes hémorragiques.— On constate parfois du saignement des gencives, des épitaxis, du purpura cutané, des ménorragies et de l'hématurie (BAGGENSTOSS et STAUFFER). Ces phénomènes hémorragiques sont assez fréquents. On constate la prolongation du temps de prothrombine et la baisse de concentration des globulines accélératrices de la coagulation (RATNOFF et PATEK).

Perturbations hormonales.— Comme dans la cirrhose de Laënnec, on constate de l'atrophie testiculaire et de la gynécomastie chez les sujets masculins, et de l'oligoménorrhée ou même aménorrhée chez les femmes.

Encéphalopathie.— Elle se manifeste par de la confusion mentale, de l'apathie ou du délire, et finalement par un coma. Cliniquement, les symptômes peuvent être assez proches de ceux du coma urémique. Ils ne sont pas forcément terminaux, et

peuvent parfois subsister pendant plusieurs mois, on insiste ces dernières années sur la constatation fréquente d'une élévation de l'ammoniémie (RICKETTS).

Signes cliniques.

Les signes physiques de la cirrhose post-hépatitique ressemblent fortement à ceux de la cirrhose de Laënnec.

Ictère.— Il touche presque tous les malades et apparaît plus précocement que dans la cirrhose porte. Il est généralement accompagné de prurit. Ce n'est que très rarement que le prurit peut se manifester sans ictère.

Ascite.— Très peu de malades y échappent. Elle apparaît généralement quelques mois après le début des autres symptômes. Il y a une certaine association entre l'éthylisme surajouté et la précocité de l'ascite. L'ascite a les caractères d'un transsudat, sauf dans les cas de péritonite surajoutée. Une fois que l'ascite s'est installée, elle tend à se maintenir ou même à progresser.

Oedèmes.— C'est également un symptôme fréquent; dans la plupart des cas, c'est un oedème des parties déclives, mais on a aussi noté des oedèmes faciaux. Tous les cas avec oedèmes ont présenté de l'ascite à un moment ou un autre.

Fièvre.— On trouve assez couramment des poussées de fébricule. On décèle souvent une cause extra-hépatique à l'hyperthermie (par exemple: infections, dont le type est la péritonite consécutive aux paracentèses; ou hémorragie gastro-intestinale). On ne peut trouver cependant cette étiologie extra-hépatique chez bon nombre de malades, et tout porte à croire que l'origine en est à chercher dans l'affection hépatique elle-même (RATNOFF et PATEK).

Hépatomégalie.— Elle est généralement modérée et l'on a observé qu'une phase d'atrophie peut s'ensuivre. (ARMAS-CRUZ et YAZIGI; KUNKEL et LABBY).

Splénomégalie.— La rate est palpable dans 30 à 40 % des cas. On pense que la présence d'ascite a empêché la mise en évidence d'un pourcentage plus élevé.

Autres signes physiques.— Il se peut que des veines abdominales ou thoraciques soient dilatées; on note également la présence d'hémorroïdes ou de polynévrite.

Tests hépatiques

La façon dont les tests hépatiques reflètent l'état du parenchyme prête à controverse chez les différents auteurs. SHERLOK, HOFFBAUER et EVANS, d'autres encore, ont trouvé plusieurs cas de cirrhose post-hépatitique chez lesquels la plupart des tests hépatiques étaient presque normaux. POPPER, ainsi que d'autres auteurs, croient que les tests hépatiques et le degré de lésion sont assez étroitement liés.

On peut expliquer cette diversité d'opinions par la variété des tests employés. En outre, les méthodes utilisées pour des tests identiques sont légèrement différentes. D'autre part, il faut prendre en considération que les altérations des protéines sériques et les réactions de floculation ne sont pas spécifiques; elles peuvent être influencées par la malnutrition et diverses infections.

Les tests qui semblent être les plus significatifs sont:

- le niveau des protéines sériques (POPPER)
- le test du thymol (WELIN)
- la tolérance du galactose (WELIN)

Il est démontré finalement que les tests hépatiques se complètent et qu'ils ne peuvent être pris en considération séparément.

Maladies intercurrentes compliquant la cirrhose

Infections.- Les plus fréquentes des complications de la cirrhose post-hépatitique sont constituées par les infections. Les plus courantes sont:

- les péritonites, dues aux ponctions d'ascite
- les pneumonies, généralement terminales
- les septicémies (à *Escherichia coli*, à staphylocoque)

Lésions du tractus gastro-intestinal.- Parmi ces lésions, on peut trouver des cas de pancréatites aiguës et chroniques, d'ulcères peptiques et d'entérite phlegmoneuse. Etant donné que la fréquence de ces maladies chez les patients atteints de cirrhose post-hépatitique est plus grande que chez les autres, on ne croit pas que ces affections soient dues à de simples coïncidences (RATNOFF et PATEK).

Néphropathies chroniques.- On trouve les lésions

suivantes: glomérulo-néphrite chronique, calculs rénaux, pyélonéphrite chronique. D'ailleurs, on a déjà démontré que les lésions chroniques du rein accompagnent assez fréquemment toutes les cirrhoses (RATNOFF et PATEK).

Cancer hépatique.- On croit que la cirrhose post-hépatitique dégénère plus fréquemment en cancer que la cirrhose de Laënnec. Il semble que ce cancer prend naissance dans le tissu de régénération dont l'exubérance est un fait caractéristique de ce genre de cirrhose (RATNOFF et PATEK; SHELDON et JAMES).

Causes de la mort

Il semble que plus de 50 % des malades meurent d'insuffisance hépatique. BAGGENSTOSS et STAUFFER admettent même le pourcentage de 80 %.

Cette insuffisance hépatique peut en outre être associée aux conditions suivantes: hématomèse, insuffisance rénale ou infection. Toutes ces complications sont susceptibles de précipiter le processus cirrhotique.

L'hémorragie gastro-intestinale peut entraîner la mort dans de nombreux cas.

On a vu aussi des malades mourir d'infections graves telles que: péritonite, septicémie, etc.

Thérapeutique

Le traitement de la cirrhose post-hépatitique comporte deux aspects:

- a) traitement préventif
- b) traitement de la cirrhose elle-même

Traitement préventif.- C'est le traitement de l'hépatite infectieuse. Puisque l'hépatite la plus bénigne peut évoluer en cirrhose, il y a nécessité absolue de traiter correctement cette affection.

Points principaux du traitement de l'hépatite:

- Mise au repos complet
- Régime alimentaire correct: riche en glucides et protides, pauvre en graisses

Certains auteurs préconisent également:

- antibiotiques à large spectre

- antiinflammatoires (Cortisone ou ACTH)

Traitement de la cirrhose.- Il peut être codifié de la manière suivante:

1/ Repos

2/ Régime correct: comme pour l'hépatite, il sera riche en glucides et protides et pauvre en graisses. Le régime type (en dehors du coma hépatique, bien sûr) est celui de Patek, qui propose d'augmenter la quantité de protéines jusqu'à 200 g par jour. L'adjonction de différentes vitamines, et surtout B, C et PP, font partie intégrante du régime.

3/ Administration d'extraits hépatiques et de facteurs lipotropes

4/ Traitement de l'ascite: pour prévenir sa formation, on préconise un régime désodé strict (400 mg par jour au maximum); quand l'ascite est formée, on procède à des ponctions afin de soulager le malade.

5/ Antibiotiques: ce sont surtout les auteurs français qui préconisent l'administration d'antibiotiques à large spectre tels que l'auréomycine ou la terramycine (DELORE et CHAPUY; DUBRISAY; SOHIER et coll.).

Le mécanisme d'action de l'auréomycine serait le suivant:

- a) inhibition de la prolifération des virus de grande taille (tel que celui de l'hépatite);
- b) action favorable sur le métabolisme de la cellule hépatique;
- c) traitement de l'infection surajoutée, surtout due aux microorganismes du tube digestif;
- d) l'élimination biliaire élevée de l'auréomycine augmenterait encore son efficacité.

6) Cortisone et ACTH: ce sont encore les auteurs français qui sont en faveur de cette thérapeutique (DUBRISAY; DEMEULEMARRE et BOELS; GARIPUY et COMAT; CATTAN et coll.).

Selon CATTAN et ses collaborateurs, la cortisone agit favorablement sur:

- a) l'état général,
- b) la bilirubinémie et l'ictère.

GARIPUY et COMAT ont observé une régression rapide

des oedèmes et des épistaxis à la suite du traitement à la cortisone. Malgré l'amélioration des symptômes, tous ces auteurs trouvent que la cortisone ne semble pas modifier l'évolution terminale de l'affection.

Traitement chirurgical des complications de la cirrhose: de plus en plus nombreux, les auteurs (par exemple COFFEY et LAZARO) proposent comme traitement efficace de l'hypertension portale l'anastomose porto-cave. Ils proposent souvent une splénectomie contre les effets de l'hypersplénisme.

Commentaire: la thérapeutique agit différemment sur les malades; les différents stades auxquels les malades commencent leur traitement donnent une explication partielle à ce phénomène.

DIFFERENCES CLINIQUES ENTRE LA CIRRHOSE POST-HEPATITIQUE

ET LA CIRRHOSE PORTE

(d'après Beggenstoss et Stauffer)

	<u>Cirrhose post-hépatitique</u>	<u>Cirrhose porte</u>
Age moyen	36 ans	50 ans
Sexe	Prépondérance féminine	Prépondérance masculine
Réponse au traitement	Presque nulle	Meilleure
Rapidité d'installation	Peut être très courte	Toujours longue
Incidence de l'hépatomé- galie	Moins fréquente	Plus fréquente
Ascite	Surtout comme phénomène terminal	Plus précoce et peut durer des années
Ictère	Comme phénomène antécédent ou révélateur	Généralement au dernier stade de la maladie
Globuline sérique	Très élevée, jusqu'à 4,8 g	Modérément élevée
Thymol	Fréquemment +	Moins fréquemment
Cholestérolémie	Très abaissée	Modérément abaissée
Leucocytose	Tendance à la leucopénie	Tendance à la leucocytose
Insuffisance hépatique	Même fréquence	
Infections intercur- rentes	Moins fréquentes	Plus fréquentes

IV. CAS PERSONNELS

Cas No 1.— Madame A.R., âgée de 29 ans, entre dans le service le 30 juillet 1956 pour un subictère associé à d'importants oedèmes. L'histoire de sa maladie est la suivante: il n'y a pas d'élément anamnestique de consommation d'alcool. Sa santé a été excellente jusqu'en 1948, époque à laquelle la malade fait une broncho-pneumonie, puis un ictère qui dure trois mois. On pose le diagnostic d'hépatite par inoculation, car 5 personnes traitées chez son dentiste auraient, à la même époque, présenté un ictère. Elle n'avait pas de fièvre, les selles étaient décolorées et les urines foncées. La malade ne s'est jamais remise de son ictère et a constamment gardé un teint subictérique.

A partir de 1950, la malade présente une aménorrhée progressive, qui devient définitive en 1952 (la malade avait alors 26 ans). En juin 1956, elle est traitée par de la thyroxine (15 comprimés absorbés en l'espace de 15 jours) et de l'ovocycline (5 fois 10 mg). C'est probablement à cause de son obésité qu'on a administré de la thyroxine. A la suite de ce traitement, la malade présente une forte augmentation de poids (10 kg en une semaine), ce qui motive son envoi dans le service.

L'examen montre qu'il s'agit d'une femme obèse, présentant des téguments fortement pigmentés, brunâtres. Les sclérotiques sont subictériques. La pilosité axillaire est clairsemée et on note une légère hypertrichose mentonnière. En outre, elle se plaint d'une certaine frilosité.

L'abdomen est indolore, il n'y a pas d'ascite. Le foie est percutable sur 10 cm et ne dépasse pas le rebord costal; il est indolore à la palpation. La rate est percutable sur 6 cm et n'est pas palpable.

La formule sanguine ne présente rien de particulier. L'icterus index est à 35, la bilirubine totale est à 2,8 mg%, la bilirubine indirecte à 0,85. Les tests de floculation sont tous positifs; l'électrophorèse montre une diminution des albumines et une forte augmentation des gamma-globulines. Le fer sérique s'élève à 185 gamma%, la courbe d'hypersidérémie provoquée, très aplatie, évoque l'idée d'une hémochromatose; on fait une biopsie cutanée qui fait écarter ce diagnostic.

Une laparoscopie est pratiquée qui montre un foie très petit avec une réduction portant surtout sur le lobé gauche; la surface est mamelonnée et de couleur blanc rosé, A quatre reprises, on essaie de ponctionner le foie, qui est très dur, et on ne réussit pas à ramener de fragment pour l'examen histologique.

On institue le traitement suivant: méti cortène, 20 mg par jour; régime riche en protéines; litrison, 6 comprimés par jour. Les oedèmes régressent, la malade reste toujours ictérique mais se sent mieux. Elle quitte le service le 29 juillet 1956.

A la maison, elle suit scrupuleusement le régime dégraissé prescrit à sa sortie et reprend son travail. Au début de janvier 1957 apparaissent des oedèmes malléolaires qui remontent lentement et atteignent les cuisses au mois d'avril. Elle se sent ballonnée et se plaint de dyspnée et d'une grande lassitude. Elle constate qu'elle saigne facilement des gencives et qu'au moindre choc un hématome sous-cutané se constitue.

La malade revient dans le service le 12 avril 1957. On constate un teint subictérique, la présence d'acné couvrant la face et le thorax et d'énormes oedèmes des membres inférieurs. L'abdomen est volumineux, très tendu. L'ombilic est légèrement déplissé. On trouve une matité en croissant se déplaçant suivant la position de la malade. La palpation du foie est rendue impossible par la présence de l'ascite.

Le chimisme sanguin met en évidence une rétention biliaire modérée. Le fibrinogène est à 0,13 g%, le cholestérol à 124 mg%. Tous les tests de floculation sont positifs.

On instaure le traitement suivant: extraits de foie, vitamines, régime sans sel. On ponctionne l'ascite (environ 2 litres) et administre du Diamox et de la Thiomérine sans grands résultats. Le 18 avril 1957 un coma hépatique s'installe, qui disparaît le 23 et réapparaît le 26; la malade décède le soir même.

Conclusions cliniques: cirrhose hépatique post-

hépatitique avec anasarque. Diathèse hémorragique discrète.

Autopsie:

Status thoraco-abdominal: Pas de circulation collatérale visible. Ascite franchement hémorragique (2100 cc).

Foie: (21 cm x 13 cm x 8 cm), atrophie considérable (813 g) prédominant au lobe gauche. Consistance élastique; surface irrégulièrement bosselée, présentant des groupes de régénérats sur les éminences. Couleur brun-rougeâtre, pâle, par places presque rose.

A la coupe: parenchyme plus ferme que normalement, de couleur jaune safran. Lobulation complètement remaniée par une fibrose inégale. Nouveaux lobules de taille irrégulière, prédominance de régénérats près de la face postérieure du foie.

Voies biliaires: perméables; vésicule petite contenant une bile foncée.

Rate: (19 cm x 14 cm x 4,5 cm), très volumineuse (900 g), molle, sa capsule est épaissie. A la coupe, la pulpe est saillante, rouge foncé; suc de raclage assez abondant.

Pancréas: taille normale; parenchyme blanc jaunâtre et bien lobulé. La consistance est ferme. Il n'y a ni fibrose, ni lipomatose.

Oesophage: non dilaté; partie inférieure partiellement digérée par régurgitation de liquide gastrique. On constate quelques dilatations variqueuses.

Status cranien: oedème cérébral diffus.

Cas No 2.- Monsieur L.J., entre à l'Hôpital pour une poussée d'ictère le 19 juillet 1956. Dans ses antécédents, on note qu'il buvait un peu de vin à table et que même il avait renoncé, depuis une dizaine d'années, à cette modeste consommation d'alcool. En septembre 1955, il garde le lit cinq jours pour un ictère léger et fugace. Puis il reprend son travail peu après. Il n'a pas ressenti de douleurs. Ses selles n'étaient pas décolorées mais il était fébrile pendant ces quelques jours. Il se sent fatigué durant les mois de février et mars 1956. Au début d'avril, il a une nouvelle poussée d'ictère intense, et ses selles se décolorent; il ressent en même temps des douleurs peu intenses dans la région hépatique. Il garde le lit six semaines et on le traite par

des extraits hépatiques et un régime. Malgré le traitement, son teint reste un peu jaune. Le 1er juillet 1956, il refait une troisième poussée d'ictère pour laquelle il est envoyé à l'Hôpital.

L'examen montre qu'il s'agit d'un homme très amaigri, au teint jaune, légèrement orangé; ses sclérotiques sont jaunes. Il présente des oedèmes malléolaires. La pilosité est peu développée. Il se plaint de frilosité. L'abdomen est bombé, tendu et l'ombilic déplissé; il existe une matité en croissant se déplaçant suivant la position du malade. Le foie est percutable sur 20 cm et on palpe sa surface qui est lisse et régulière. La rate est percutable sur 10 cm, non palpable.

La formule sanguine montre une très discrète anémie; la leucocytose est à 8.900 par mmc, il existe une thrombocytopénie à 95.000. Temps de saignement: 2' 30". Temps de coagulation: 8'. L'icterus index s'élève à 84. La bilirubine totale est à 16,5 mg% dont 4 mg pour la bilirubine indirecte. Le cholestérol total est abaissé à 120 mg%. Tous les tests de floculation sont positifs. Dans les urines, on trouve des sels et des pigments biliaires, ainsi que de l'urobiline.

On installe le traitement suivant: sérum glucosé intraveineux additionné de vitamines K et C; une ampoule de Pernaemon intramusculaire par jour; 6 comprimés de Litrison par jour.

Pendant les premiers jours de l'hospitalisation on ne note rien d'anormal. Le 26 juillet, une semaine après l'entrée dans le service, le malade se sent ballonné, avec des douleurs dans l'abdomen. On ponctionne l'ascite, on retire 2,2 litres et le patient se sent soulagé; mais la nuit, les douleurs reprennent et il s'agite. Le jour suivant, vers 7 heures du matin il vomit un peu de sang noir, il est très agité. On installe un goutte à goutte glucosé précédé de NaCl en solution hypertonique, mais sans résultat. A 12 h.30, il vomit des flots de sang noir et il décède.

Conclusions cliniques: cirrhose post-hépatitique; hémorragie digestive.

Autopsie:

On ne peut faire qu'une autopsie partielle, la famille s'étant opposée à l'autopsie complète. Les prélèvements de foie, de rate et de pancréas donnent les résultats suivants:

Foie: cirrhose post-hépatitique importante.

Rate: stase et fibrose prononcée.

Pancréas: pancréatite interstitielle terminale.

V. DISCUSSION

A l'heure actuelle, la plupart des auteurs admettent que l'évolution d'une hépatite virale en cirrhose est possible. Il reste à savoir dans quelles conditions se fait cette évolution et de quelle manière elle se produit.

Critères de l'hépatite

Pour pouvoir attribuer une étiologie virale à une cirrhose, il faut tout d'abord prouver l'existence antérieure d'une hépatite infectieuse chez le patient cirrhotique. On sait que l'hépatite virale est provoquée par le virus I.H. de l'hépatite épidémique ou par le virus S.H. de l'hépatite d'inoculation. DUBRISAY croit que les deux peuvent être à l'origine de la cirrhose.

Etant donné qu'il n'y a pas encore actuellement de méthode qui mette en évidence le virus, on ne peut avoir de certitude absolue quant à l'étiologie virale de l'affection hépatique précédant la cirrhose (BAGGENSTOSS et STAUFFER).

Critères proposés pour prouver l'existence de l'hépatite.— Différents auteurs ont proposé des critères pour étayer l'étiologie virale. BAGGENSTOSS et STAUFFER proposent:

- 1/ histoire de contagion, si possible
- 2/ épisode ictérique sans coliques

DUBRISAY ajoute qu'il faut une absence d'histoire alcoolique dans l'anamnèse du patient. CHARMONT et collaborateurs proposent encore des tests biologiques et en particulier l'élévation du test de McIagan. Ils insistent en outre sur la valeur des biopsies pratiquées au cours de l'hépatite, et qui montrent les lésions habituelles de cette affection.

En résumé, les critères nécessaires pour prouver

l'étiologie virale d'une cirrhose sont les suivants:

- 1/ Notion de contagion (épidémie par exemple)
- 2/ Episode d'ictère sans coliques
- 3/ Absence d'anamnèse alcoolique
- 4/ Tests biologiques suggérant l'hépatite
- 5/ Biopsie durant l'hépatite et montrant ses lésions

Attitude critique à l'égard du symptôme ictère.-

L'ictère n'est pas nécessairement un signe d'hépatite virale, c'est pourquoi on ne peut pas toujours se baser sur sa présence pour prouver l'étiologie virale de la cirrhose post-hépatitique (BAGGENSTOSS et STAUFFER; CHARMONT et collaborateurs).

Conclusions.- Malgré les critères dont nous disposons, nous ne pouvons avoir la certitude absolue que telle cirrhose est consécutive à une atteinte virale.

Diverses évolutions de l'hépatite

Guérison et critères de guérison.- La nécrose produite par l'hépatite infectieuse est généralement suivie de guérison (MALLORY; RATNOFF et PATEK). Celle-ci est signalée par une baisse rapide de l'ictère avec chute correspondante de la bilirubine sérique. La guérison rapide va de pair avec une restauration parfaite de l'histologie hépatique (WELIN). Cette évolution favorable, pour fréquente qu'elle soit, n'est pourtant pas constamment observée; dans un petit nombre de cas, il y a une atteinte tellement massive du foie que l'évolution se fait rapidement vers l'exitus.

Convalescence anormale.- Il y a certains cas de convalescence anormale. Malgré le repos et le traitement, l'ictère ne disparaît pas entièrement; dans d'autres des récidives d'ictère apparaissent. KUNKEL et LABBY ont trouvé 17 % de convalescences anormales dans une série de 350 cas d'ictères infectieux. La maladie alors progresse d'une façon intermittente et se termine par la production de cirrhose hépatique. La cirrhose est généralement du type post-nécrotique, mais on a aussi vu des cas de cirrhose de Laënnec (KUNKEL et LABBY; POST et collaborateurs; RATNOFF et PATEK; BAGGENSTOSS et STAUFFER).

Division des séquelles chroniques de l'hépatite aiguë.- SPELLBERG divise les séquelles chroniques de l'hépatite aiguë en trois groupes:

I. Hépatite chronique: c'est un terme utilisé d'une

façon arbitraire qui s'applique aux patients qui n'ont pas guéri dans les six mois. C'est plutôt un terme clinique qu'une entité pathologique. Il est basé sur les critères suivants: foie palpable et douloureux, anorexie, dyspepsie et fatigabilité. Les examens de laboratoire restent également perturbés.

2. Formes récurrentes: rechutes cliniques dues probablement au virus toujours présent.

3. Formes progressives: ce dernier groupe se divise en:

- a) cirrhose cholangiolitique,
- b) cirrhose portale,
- c) cirrhose post-nécrotique.

Cette division est plutôt clinique et ne tient compte de l'évolution qu'après un laps de temps relativement court (un an). Différents auteurs avancent qu'à la longue, toutes les formes mentionnées ci-dessus finissent par évoluer en une cirrhose commune (KUNKEL et LABBY, POST et collaborateurs; RATNOFF et PATEK).

L'évolution est-elle continue, ou y a-t-il un intervalle libre ? Il est possible que la cirrhose suive l'hépatite de très près; il se peut également qu'elle apparaisse après un intervalle libre assez long, atteignant parfois une dizaine d'années. Un problème se pose alors: quand débute la cirrhose ? Fait-elle une suite immédiate à l'hépatite et évolue-t-elle longtemps sans manifestations cliniques ? ou ne se déclenche-t-elle qu'après intervalle libre à la suite de la guérison de l'hépatite ?

D'après DUBRISAY, le mode d'installation d'une cirrhose méta-ictérique peut se produire dans des conditions très variables:

1/ Hépatite subaiguë: le malade n'est pas guéri, souvent il reste fiévreux, des oedèmes et une ascite apparaissent assez tôt, on remarque également l'atrophie du foie.

2/ Hépatite chronique: est ainsi qualifiée lorsque la maladie évolue durant au moins six mois. L'état général du patient est meilleur que dans la forme précédente. Les oedèmes et l'ascite n'apparaissent qu'assez tard; il y a aussi hypertrophie du foie.

3/ Evolution par poussées successives: dans l'intervalle des poussées, le malade présente une rémission totale des symptômes. La cirrhose se manifeste après deux ou plusieurs rechutes de l'ictère.

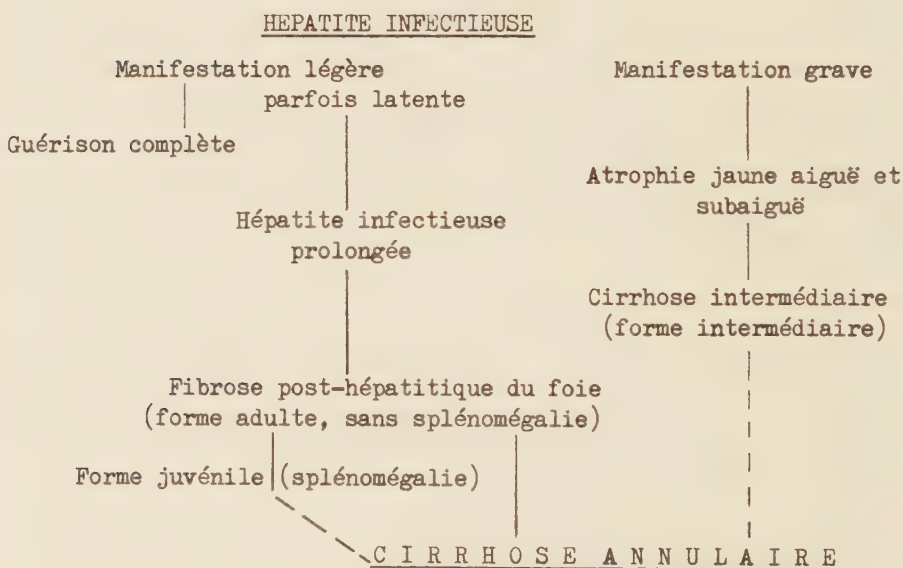
Facteurs conditionnant les diverses évolutions

Les facteurs qui conditionnent cette évolution variable sont encore peu connus. On pense toutefois que parmi eux il y a lieu de citer:

- 1/ Le degré de gravité de l'atteinte virale initiale,
- 2/ La récurrence de l'ictère,
- 3/ L'état antérieur du foie.

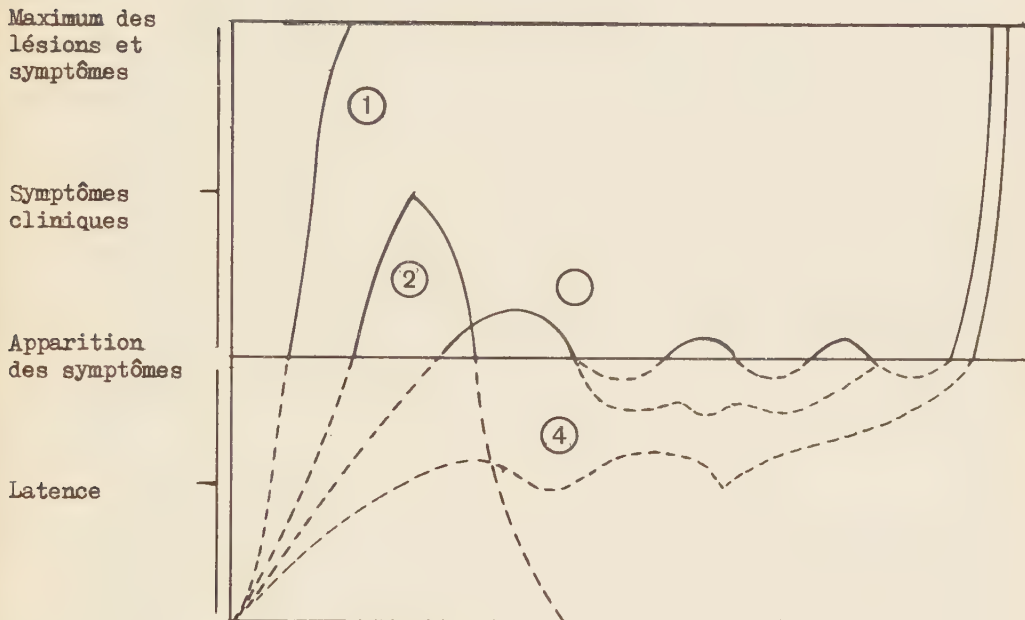
On peut schématiser l'évolution variable de l'hépatite par les tableaux suivants, empruntés l'un à AMANO, l'autre à BLOOMFIELD.

SCHEMA DES RELATIONS ENTRE L'HEPATITE INFECTIEUSE ET LA CIRRHOSE (selon Amano)



DIVERS MODES EVOLUTIFS DE L'HEPATITE EPIDEMIQUE

- selon Bloomfield -



1. Hépatite évoluant rapidement vers la mort
2. Hépatite évoluant vers la guérison
3. Hépatite apparemment guérie, avec ou sans rémission, évoluant d'une façon latente vers la cirrhose.
4. Hépatite à forme latente qui se prolonge jusqu'à l'apparition de la défaillance hépatique

L'hépatite seule peut-elle suffire à provoquer la cirrhose,

ou y a-t-il nécessité de facteurs complémentaires ?

Actuellement, presque tous les auteurs admettent que la cirrhose peut venir compliquer une hépatite, si bénigne soit-elle apparemment. Mais on ne sait pas encore pourquoi certains patients meurent au cours du stade aigu, pourquoi d'autres guérissent complètement, et pourquoi d'autres encore évoluent vers la cirrhose.

On a déjà observé que la virulence de l'infection et l'ampleur des symptômes cliniques ne semblent pas conditionner l'évolution de l'hépatite, tout au moins d'une manière absolue. BAGGENSTOSS, RATNOFF, PATEK et d'autres croient possible que des facteurs, endogènes ou exogènes rendent le foie plus vulnérable, ou potentialent les effets de l'agent hépato-toxique.

On a invoqué les éléments suivants comme susceptibles de favoriser la transformation cirrhogène:

Alcoolisme.- Si l'on invoque l'absence d'alcoolisme pour établir l'origine virale de l'ictère dans les cas douteux d'hépatite, il va sans dire qu'on connaît des cas certains d'hépatite (épidémie) associés à de l'alcoolisme. Dans une série de 45 cas de cirrhose post-hépatitique, RATNOFF et PATEK ont trouvé 25 % d'alcooliques. Des auteurs aussi sérieux que BAGGENSTOSS et SHELTON sont d'avis que l'alcoolisme prépare un terrain favorable au développement de la cirrhose post-hépatitique. Comme on l'observe pour la cirrhose de Laënnec, la nature de la boisson alcoolique importe peu.

Repos insuffisant.- On croit que durant la phase aiguë de la maladie, l'activité physique, même minime, prédispose à la cirrhose. Une hospitalisation trop courte (moins de 15 jours) serait déjà un facteur prédisposant. SPELBERG est d'avis que ce sont les infections virales sans ictère ou presque muettes (donc apparemment bénignes et par conséquent non traitées par le repos) qui évoluent en cirrhose.

Carences alimentaires.- On cite aussi une malnutrition prolongée comme facteur prédisposant. CHARMONT et collaborateurs, qui ont étudié l'hépatite infectieuse et ses séquelles en Afrique, ont trouvé un pourcentage d'évolution cirrhotique beaucoup plus élevé chez les indigènes que chez les Européens. Ils en voient la cause dans la mauvaise résistance du parenchyme hépatique condi-

tionnée par une alimentation inadéquate. Ainsi THOMAS et MACKAY présentent le cas très bien étudié d'un soldat prisonnier durant cinq ans et mal nourri pendant cette période. A sa libération, il fut atteint d'hépatite qui évolua en cirrhose.

Ménopause.— Ce sont surtout les auteurs scandinaves qui ont attiré l'attention sur le fait que la cirrhose post-hépatitique s'observe avec une fréquence particulière chez les femmes à la période de la ménopause. On connaît encore mal les relations entre les hormones sexuelles et le foie. Pourtant on sait que les cirrhotiques présentent souvent un syndrome de régression sexuelle. D'autre part, dans la période prémenstruelle, les troubles des hépatiques sont fréquemment exagérés.

De ce fait, peut-on conclure que le terrain endocrinien intervient dans la genèse des cirrhoses post-hépatitiques ? Il est intéressant de noter l'expérience de CLAVERT qui a injecté aux pigeons du dipropionate d'oestradiol et a trouvé un effet anabolisant sur les cellules hépatiques, effet qui se manifeste par l'hypertrophie des cellules et l'augmentation des acides ribonucléiques du cytoplasme.

Infections.— Divers auteurs, et parmi eux, KUNKEL et LABBY, CHABROL, ont montré la relation qui existe entre les infections intercurrentes pendant le stade aigu de l'hépatite et l'évolution cirrhotique de celle-ci. CHABROL a même émis l'hypothèse que la flore intestinale viendrait relayer le virus dans la production des lésions méta-ictériques.

Hyperthyroïdisme.— BICKEL a montré l'influence nocive des hormones thyroïdiennes en excès sur le parenchyme hépatique. Cet excès pourrait prédisposer à la cirrhose.

Age.— D'après RATNOFF et PATEK, il y aurait peu de chances pour qu'il se produise une évolution cirrhotique avant l'âge de 30 ans.

Conclusion: il n'y a pas de preuve que les facteurs mentionnés ci-dessus conditionnent l'évolution cirrhotique. Peut-être n'y a-t-il là qu'une simple coïncidence. Même si ces facteurs jouent un rôle dans la genèse de la cirrhose, on ne connaît pas l'importance de chacun d'entre eux.

Différentes formes de la cirrhose post-hépatitique

On pense actuellement que la cirrhose post-hépatitique peut se présenter sous trois aspects morphologiques (PATEK):

- 1/ Cirrhose post-nécrotique,
- 2/ Cirrhose cholangiolitique,
- 3/ Cirrhose à nodules fins ressemblant à la cirrhose porte.

L'absence presque absolue de stéanose constitue leur trait commun (PATEK; WELIN). Les tableaux cliniques de ces différentes cirrhoses sont assez voisins (SOHIER et collaborateurs).

Cirrhose post-nécrotique.— BAGGENSTOSS croit que si l'atteinte virale est grave et que la destruction comprend un lobe entier ou une grande partie de celui-ci, il se produira une évolution vers la cirrhose post-nécrotique.

PATEK est d'avis que la différence entre la cirrhose post-nécrotique et l'atrophie jaune aiguë n'est qu'une différence de durée d'évolution. L'intervalle de temps est plus long entre les premiers signes de l'hépatite et l'insuffisance hépatique dans la cirrhose post-nécrotique.

Cirrhose cholangiolitique.— Certains auteurs pensent que la cirrhose cholangiolitique peut survenir après une hépatite. Cette cirrhose évolue chez des patients qui ont présenté de longs épisodes ictériques sans autres plaintes graves (STELBERG).

Les examens de laboratoire font penser à une obstruction biliaire extra-hépatique; au début, les cellules hépatiques semblent normales, à en juger par les réactions de floculation. PATEK émet l'hypothèse que tout débute par une réaction de sensibilisation chronique au niveau des canalicules biliaires. D'ailleurs, cette hypothèse est encore purement spéculative.

Cirrhose à nodules fins.— Puisqu'il y a des cas où la cirrhose post-hépatitique ressemble à celle de Laënnec, on en vient à se demander si c'est l'hépatite virale qui provoque la cirrhose porte, ou si les personnes atteintes de cirrhose porte sub-clinique sont plus susceptibles à l'hépatite que le reste de la population. La solution de ce problème n'est pas encore trouvée, mais des auteurs sérieux penchent pour la première hypothèse. BAGGENSTOSS croit que la cirrhose du type porte se voit surtout après une hépatite récurrente à symptomatologie fréquemment discrète. Pour BENELLI et collaborateurs, c'est l'agression étendue, discrète, mais très prolongée, qui va conduire à cette forme de cirrhose.

Conclusion: le comportement du foie à l'égard d'agressions variées est assez uniforme. On retrouve toujours la

destruction parenchymateuse, la réaction inflammatoire interstitielle et la sclérose cicatricielle secondaire. Ce comportement peut avoir de petites variations en fonction de l'intensité et de la durée de l'agression.

Commentaire sur les deux cas personnels

Puisqu'on trouve une histoire de contagion par inoculation dans le cas No 1, on n'a pas de doute sur l'étiologie virale de son affection hépatique. Dans le cas No 2, il n'y a pas d'indice de contagion. Le fait que l'on ne mentionne pas d'alcoolisme et la fièvre qui accompagne l'ictère font pencher pour une étiologie virale de l'atteinte hépatique.

Dans le cas No 2, l'évolution de la maladie s'est étendue de septembre 1955 jusqu'en juillet 1956 (date du décès) soit 10 mois en tout. En revanche, dans le cas No 1, on note une évolution beaucoup plus longue. Sa première atteinte hépatique date de 1948 et son décès se situe vers le milieu de 1957, soit 9 ans d'évolution.

On peut noter que l'évolution du cas No 2 s'est faite en trois poussées d'ictère successives accompagnées de fièvre et espacées de quelques mois à peine. En revanche l'évolution du cas No 1 s'est faite d'une seule tenue et la malade a gardé un teint subictérique pendant plusieurs années.

A part l'ictère, l'ascite et d'autres signes d'insuffisance hépatique, on note de la fatigue chez les deux malades. Tous deux se plaignent de frilosité ressentie immédiatement après la première atteinte hépatique, et cet état a continué jusqu'au décès. A ma connaissance, cette frilosité est un trait nouveau qui n'est pas signalé dans la littérature médicale. En me basant uniquement sur ces deux cas cliniques, il m'est impossible de qualifier cette frilosité comme symptôme de cirrhose post-hépatitique. Il se peut parfaitement que nous ne soyons ici qu'en présence d'une simple coïncidence.

En observant de très près le cas No 1, on peut se demander s'il ne s'agit pas là du syndrome de Kunkel. On peut baser cette hypothèse sur les éléments suivants: il s'agit d'une jeune femme, obèse, atteinte de cirrhose. L'aménorrhée précoce précède l'apparition des autres symptômes. En outre, on note de l'acné, la présence d'une légère hypertrichose et des épistaxis. On constate une très forte élévation des gamma globulines sériques. Tout ceci correspond au syndrome de Kunkel.

Dans quelques cas signalés par cet auteur, on remarque que les signes d'insuffisance hépatique ont suivi l'administration d'hormones thyroïdiennes et ovariennes, ce qui est une ressemblance de plus avec notre cas. Il nous manque les arthralgies et les épisodes fébriles (si l'on ne veut pas qualifier d'épisode fébrile la très légère fébricule qu'a présentée la malade pendant son séjour à l'Hôpital) pour compléter ce syndrome.

On constate que le cas No 2 n'a pas pris de repos suffisant après sa première atteinte. Comme on l'a déjà vu plus haut, plusieurs auteurs s'accordent à dire que le manque de repos, ou le repos insuffisant, sont des facteurs favorisant l'évolution cirrhotique. En présence de ce cas, on peut se demander si ce facteur a joué un rôle important, ou si le patient aurait fait une cirrhose même s'il avait été bien traité.

On peut chercher aussi le rôle que tient l'administration de thyroxine dans l'évolution du cas No 1. BICKEL a déjà fait remarquer que les facteurs toxiques et infectieux n'étaient pas les seuls à jouer un rôle dans la genèse de la cirrhose hépatique. Il en est d'autres, et l'hyperthyroïdisme est un des plus fréquents. On a administré de l'hormone thyroïdienne à des animaux de laboratoire; ces expériences ont révélé la formation des lésions suivantes: hyperémie, disparition des réserves de glycogène des cellules hépatiques, puis dégénérescence et nécrose. Si l'on administre de la thyroxine par petites doses échelonnées sur une longue période, on trouve une sclérose et des régénérats. Il est probable que dans ce cas No 1, l'administration de thyroxine a complètement détruit l'équilibre déjà chancelant du foie et a précipité l'évolution défavorable.

VI. RESUME

A l'occasion de deux cas personnels, nous avons retracé le problème de la cirrhose post-hépatitique.

Problème d'abord diagnostique: en présence d'une cirrhose constituée, sur quels éléments faut-il s'appuyer pour affirmer, ou soupçonner, l'hépatite antérieure. C'est ainsi qu'en l'absence de biopsie hépatique prélevée au cours de l'infection virale aiguë, on doit fonder le diagnostic sur les caractères cliniques de l'ictère initial qu'il importe toujours de faire préciser.

Problème pathogénique ensuite: par quels mécanismes, et sous l'influence de quels facteurs une hépatite évolue en cirrhose. Ce n'est pas l'intensité de l'invasion virale qui semble seule conditionner cette évolution; d'autres circonstances probablement favorisent la sclérose hépatique. Il nous a ainsi fallu envisager le rôle du repos insuffisant dans un de nos cas et celui de l'administration d'hormones thyroïdiennes dans l'autre.

Nous nous rendons bien compte de ce que peuvent avoir de fragile ces explications. Néanmoins il nous a paru intéressant de les discuter et par là d'entrevoir la complexité de la biologie hépatique.

VII. BIBLIOGRAPHIE

1. AMANO SIGEYASU. From hepatitis infection to liver-cirrhosis: a patho-anatomical and geographical study. Acta Sch. med. Univ. Kioto 30, 183-244, 1952.-
2. ARMAS CRUZ R. et YAZIGI R. Fibrosis and nodular hyperplasia of the liver. Gastroenterology 18, 587-596, 1951.-
3. BAGGENSTOSS A.H. et STAUFFER M.H. Posthepatitic cirrhosis. Prod. Staff Meet. Mayo Clin. 25, 287-298, 1950.-
4. BAGGENSTOSS A.H. et STAUFFER M.H. Posthepatitic and alcoholic cirrhosis. Gastroenterology 22, 157-160, 1952.-
5. BEARN A.G., KUNKEL H.G. et SLATER R.J. The problem of chronic liver disease in young women. Am. J. Med. 21, 3-15, 1956.-
6. BELLIN L.B. et BAILLIT I.W. Congenital cirrhosis of the liver associated with infections hepatitis of pregnancy. J. Pediat. 40, 60-63, 1952.-
7. BENELLI, GEYER et CURRET. Hépatite raréfiante subaiguë et évolution sclérogène. Ictère grave prolongé cirrhogène. Cirrhose de Mossé-Marchand-Mallory. J. Méd. Bordeaux 129, 223-230, 1952.-
8. BICKEL G. Les cirrhoses hépatiques d'origine thyroïdienne. Schweiz. med. Wschr. 73, 1160-1162, 1943.-
9. BLOOMFIELD A.L. The natural history of chronic hepatitis. Am. J. med. Sci. 195, 429-444, 1938.-
10. Case records of the Massachusetts General Hospital. New Engl. J. Med. 242, 26-29, 1950.-
11. Case records of the Massachusetts General Hospital. New Engl. J. Med. 245, 429-433, 1951.-

12. CATTAN R., CARASSO R. et LIBESKIND M. Tentatives de traitement par la cortisone de cirrhoses post-ictériques. Sem. Hôp. Paris 30, 258-264, 1954.-
13. CHARMONT G., CAMAIN R. et GIUDICELLI P. Place de l'hépatite épidémique ictérigène dans l'étiologie des cirrhoses tropicales. Bull. Soc. Path. exot. 46, 847-860, 1953.-
14. CLAVERT Cité par Ratnoff et Patek.-
15. COFFEY R.J. et LAZARO E.J. Surgical treatment of post-hepatitis cirrhosis. Milit. Surg. 114- 343-346, 1954.-
16. DELORE P. et CHAPUY A. A propos de 80 cas de cirrhoses du foie. Concours méd. 78, 237-240, 1956.-
17. DEMEULENAERE L. et BOELS W. Un cas de cirrhose post-hépatitique évolutive, coma terminal traité par la cortisone. Arch. Mal. Appar. dig. , 1185-1189, 1955.-
18. DUBRISAY J. Les cirrhoses méta-ictériques. Bull. méd. (Paris) 70, 183-187, 1956.-
19. EISENMENGER W.J. et PATEK J.A. Jr. Hepatitis and cirrhosis of liver. Bull. N.Y. Acad. Med. 30, 43-65, 1954.-
20. FERNANDO P.B. et THANABALASUNDERAM R.S. Infective hepatitis and cirrhosis of the liver. Quart. J. Med. 20, 403-419, 1951.-
21. GARIPUY A. et COMAT L. Hépatite cirrhogène et cortisone. Maroc Méd. 34, 1117-1119, 1955.-
22. IVERSEN P. et ROHOLM K. On aspiration biopsy on the liver, with remarks on its diagnostic significance. Acta med. scand. 102, 1-16, 1939.-
23. KRARUP N.B. et ROHOLM K. The development of cirrhosis of the liver after acute hepatitis elucidated by aspiration biopsy. Acta med. scand. 108, 306-331, 1941.-
24. KUNKEL H.G. et LABBY D.H. Chronic liver disease following infections hepatitis. Ann. Int. Med. 32, 433-450, 1950.-
25. LUCKE B. The pathology of fatal epidemic hepatitis. Amer. J. Path. 20, 471-593, 1944.-
26. MALLORY F.B. Cirrhosis of the liver. New Engl. J. Med. 206, 1231-1239, 1932.-
27. MALLORY T.B. The pathology of epidemic hepatitis. J. amer. Med. Assoc. 134, 655-662, 1947.-

28. McALPINE S.G. Post-hépatitis cirrhosis.- Some clinical observations on 20 cases. Scot. med. J. 1, 217-220, 1956.-
29. MOTTE A. Facteurs étiologiques des cirrhoses au Maroc. Maroc Méd. 33, 348-351, 1954.-
30. PATEK A.J. Jr. Hepatitis and cirrhosis of the liver. Advanc. intern. Med. 4, 329-356, 1950.-
31. PATEK A.J. Jr. Relation of acute hepatitis to cirrhosis of the liver. Am. J. Med. 8, 267-268, 1950.-
32. PERKINS R.F., BAGGENSTOSS A.H. et SNELL A.M. Viral hepatitis as a cause of atrophy and cirrhosis of the liver. Proc. Staff Meet. Mayo Clin. 25, 287-298, 1950.-
- 33.- POPPER H. Hepatitis and hepatic tests. Ciba Clin. Symp. 8, 81-112, 1956.-
34. POPPER H. Etiology and pathology of cirrhosis. Ciba Clin. Symp. 8, 193-219, 1956.-
35. POPPER H. et SCHAFFNER F. Hepatic tests. Advanc. intern. Med. 4, 357-443, 1950.-
36. POPPER H. et SCHAFFNER F. Liver: structure and function. McGraw-Hill Book Comp. Inc. édit. New York, 1957.-
37. POST J., GELLIS S. et LINDENAUER H.J. Studies on the sequelae of acute infections hepatitis. Ann. Int. Med. 33, 1378-1397, 1950.-
38. RATNOFF O.D. et PATEK A.J. Jr. Post necrotic cirrhosis of the liver. J. chron. Dis. 1, 266-291, 1955.-
39. RICKETTS W.E. Acute and chronic hepatitis. Med. Clin. N. Amer. 37, 125-143, 1953.-
40. SHELDON W.H. et JAMES D.F. Cirrhosis following infectious hepatitis. Arch. Int. Med. 81, 666-689, 1948.-
41. SHERLOCK S. Posthepatitis cirrhosis. Lancet 1, 817-824, 1948.-
42. SHERLOCK S. Aspiration liver biopsy. Lancet 1, 297-401, 1945.-
43. SOHIER R., BENAZET F. et MOREL M. Cirrhose vraisemblablement consécutive à une hépatite à ultravirus, après administration d'auroéomycine et terramycine. Bull. Soc. Méd. Paris 68, 1169-1178, 1952.-
44. SPELBERG M.A. Sequelae of viral hepatitis. J. nat. med. Ass. 45, 400-404, 1953.-

45. THOMAS A.K. et MACKAY J.D. Infectious hepatitis with hepatic cirrhosis. J. Roy. Army med. Cps 99, 71-76, 1953.-
46. WELIN G. Needle biopsies and liver function tests in acute hepatitis and cirrhosis. Acta med. Scand. Suppl. 268 ad vol. 143, 1-132, 1952.-

